

DIE BEDEUTUNG K1-ANTIGENHALTIGER
ESCHERICHIA COLI-TYPEN
BEI NEUGEBORENIENINFEKTIONEN
IM SÜDDEUTSCHEN RAUM

Manfred Kilb

1978

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. K. Betke

DIE BEDEUTUNG K1-ANTIGENHALTIGER ESCHERICHIA
COLI-TYPEN BEI NEUGEBORENIENINFEKTIONEN IM
SÜDDEUTSCHEN RAUM

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Manfred Kilb

Memminger Straße 11

7910 Neu-Ulm

München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Marget
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. K. Betke
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.1978



Einleitung

Seite

Einleitung

Einleitung und Methoden

Ergebnisse

Diskussion

Fazit und Ausblick

Tabellen

Literatur

Fachworter

MEINEN ELTERN

<u>Inhalt</u>	<u>Seite</u>
Einführung	1
Material und Methoden	6
Ergebnisse	8
Diskussion	14
Zusammenfassung	25
Tabellen	27
Literaturverzeichnis	39
Lebenslauf	45

Einführung

Escherichia coli ist ein gramnegatives, bewegliches, laktose-, glukose- und mannitspaltendes sowie indolbildendes Stäbchenbakterium. Es kommt physiologischerweise im menschlichen und tierischen Darm vor und leistet einen Beitrag zur normalen Funktion des Organismus. Innerhalb weniger Tage nach der Geburt siedeln sich die Bakterien im Intestinaltrakt des Menschen an und bilden von da ab einen Hauptteil der normalen mikrobiellen Flora.

Gelangen sie jedoch in Gewebe außerhalb des Intestinaltrakts, wie z. B. Harnwege, Peritoneum und Meningen, so können sie an diesen Stellen Entzündungen hervorrufen.

Serologisches Verhalten (18)

Escherichia coli kann, basierend auf der Analyse von somatischen Körper -(O)- Antigenen, Hüllen- oder Kapsel -(K) - Antigenen und Geißel -(H)- Antigenen, mithilfe von Einfaktorenseren in zahlreiche serologische Typen unterteilt werden, bisher sind ca. 150 O-Typen bekannt. Neben den spezifischen O- und H-Antigenen gibt es noch die sogenannten Kapselantigene, welche uns hier besonders interessieren. Diese umfassen eine ursprünglich differierende Gruppe von Hüllen- oder Kapselantigenen. Kauffmann und Vahlne führten den Begriff K-Antigene ein.

In der von diesen beiden Autoren verfaßten Schrift "Über die Bedeutung des serologischen Formenwechsels für die Bakteriophagen-Wirkung in der Coli-Gruppe" (acta path. et microbiol. Scand. 22, 119-137, 1945) wurde dieser Terminus zum ersten Male benutzt. Die Gruppe der K-Antigene kann weiter unterteilt werden in die hitzelabilen L- und B-Antigene und in die hitzestabilen A-Antigene. Stämme mit L- oder B-Antigenen besitzen in der Regel keine morphologische Kapsel, im Gegensatz zu Stämmen mit dem hitzestabilen A-Antigen.

Der Begriff K-Antigen ist also kein Synonym für Kapselantigen, sondern lediglich ein Symbol, welches sowohl die Hüllen- wie auch die Kapselantigene bezeichnet.

Um den Überblick zu erleichtern und die Antigene in ein Schema einzuordnen, wurden sie mit Zahlen versehen, so daß das Antigenmuster eines Colistammes lauten könnte:

O18:K1:H7.

Bis heute konnten ca. 150 O-Antigene, etwa 100 K- und ca. 50 H-Antigene entdeckt werden (32, 35). Einige *Escherichia coli*-Stämme besitzen K-Antigene, welche morphologisch und biochemisch den Kapsel-Polysacchariden von *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* und *Klebsiella pneumoniae* sehr

ähnlich sind (15, 32, 33, 35). Diese K-Antigene sind vermutlich verantwortlich für die hohe Virulenz der Bakterien beim Menschen und bei einigen Tieren.

Bisherige Beobachtungen

Die bakterielle Meningitis und Sepsis in der Neugeborenenperiode müssen von denjenigen Infektionen, welche im späteren Kindesalter auftreten, unterschieden werden. Hierfür sind mehrere Gründe maßgebend.

1. Das klinische Erscheinungsbild ist bei Neugeborenen äußerst symptomarm (20, 21).
2. Die immunologischen Verhältnisse prädisponieren das Neugeborene für schwere bakterielle Infektionen (34).
3. Das Keimspektrum weist hauptsächlich gramnegative Erreger auf.

E. coli ist der bei Neugeborenen-Meningitis und-Sepsis am häufigsten gefundene Keim und kommt überwiegend im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter als ursächlicher Erreger für schwere Infektionen in Betracht. Er macht mit ca. 40% den größten Teil der Früh- und Neugeboreneninfektionen aus (20). Fosson and Fine (7) faßten die Literatur zusammen.

Bei 478 Fällen von Neugeborenen-Meningitis waren 230 (48%) durch *E. coli* verursacht. In einer neueren Untersuchung (32) von 133 Patienten mit eitriger Meningitis waren in 50 Fällen (38%) *E. coli* die Erreger. Ebenso Krugman et. al. (19), bei denen 50 von 130 (38%) Neugeborenenmeningitiden durch *E. coli* ausgelöst wurden. Siehe Tabellen 1 und 2.

In den letzten Jahren allerdings stieg der Anteil der β -hämolysierenden Streptokokken Gruppe B als Erreger einer NG-Meningitis signifikant an (13, 26, 34) und hat in bestimmten Gegenden *E. coli* überholt (1).

Die Coli-Sepsis und -Meningitis bei Neugeborenen stellen trotz der heute zur Verfügung stehenden Antibiotika immer noch ein großes therapeutisches Problem für den Kliniker dar. Die Letalität dieser beiden Erkrankungen ist nach wie vor auch bei gezielter Behandlung hoch, außerdem muß bei an Meningitis erkrankten, überlebenden Kindern stets mit beträchtlichen neurologischen Schäden gerechnet werden. Bis vor kurzem war nicht bekannt, welche Bedeutung die K-Antigene der *E. coli*-Bakterien in der Pathogenese der Neugeborenen-Meningitis haben. Erst 1974 konnten Robbins,

et al. (32) nachweisen, daß allein das K1-Antigen, bei insgesamt ca. 100 bekannten K-Typen, in 84% der Liquorkulturen von Neugeborenen vorhanden war. In einer anderen Studie von McCracken und Mize (27) besaßen 71% der E. coli-Meningitis-Stämme das K1-Antigen.

Das Ziel dieser Studie war, in unserem Krankengut zu überprüfen, inwieweit das Dominieren der K1-Typen bei Meningitiserregern auch bei uns zu finden ist.

Material und Methoden

Die E. coli-Stämme wurden von Patienten mit Meningitis oder Sepsis in der Neugeborenenintensivpflegestation der Universitätskinderklinik München isoliert. Die Studie wurde begonnen mit 3 Stämmen aus der Städtischen Kinderklinik Regensburg, wo es zu einer epidemischen Ausbreitung eines Typs in drei Fällen von E. coli-Meningitis kam⁺. 2 Sepsis-Stämme kamen von Neugeborenen aus dem Kinderkrankenhaus an der Lachnerstraße München⁺. Insgesamt konnten wir bei 42 Patienten mit Sepsis bzw. Meningitis E. coli-Stämme isolieren. Von 7 Patienten wurden sowohl Blut als auch Liquorkulturen typisiert, von einem eine Liquor- und Urinkultur, da hier eine Urosepsis vorlag.

Die Untersuchungen erstreckten sich von November 1971 bis August 1977. Das Alter der untersuchten Kinder kann mit 0-48 Tage angegeben werden.

Bei weiteren 30 Neugeborenen, alle ohne Verdacht auf eine Sepsis oder Meningitis, wurden als Vergleichsgruppe E. coli-Stämme aus dem Stuhl typisiert.

Von den ausgewerteten Fällen wurden die Isolate zur Typisierung an F. Ørskov, W.H.O. Collaborative Centre for Reference and Research on Escherichia, Statens Serum Institut Copenhagen, geschickt, um, parallel zu einer schwedischen Gruppe die Bedeutung von K1-Antigenen beim Auftreten der Neuge-

borenen-Coli-Meningitis auch in Europa zu überprüfen.
Insgesamt wurden 80 E. coli-Stämme bestimmt. Siehe
Tabelle 3.

+ Wir danken Herrn Chefarzt Dr. Schütz, Städt. Kinderklinik
Regensburg und Herrn Chefarzt Dr. Scheppe, Kinderkranken-
haus an der Lachnerstraße, München, für die gute Zusammen-
arbeit in dieser Studie.

Ergebnisse

Die 42 von uns untersuchten Kinder hatten in 19 Fällen eine Meningitis und in 23 Fällen nur eine E. coli-Sepsis. Überprüft man nun das Auftreten von K1-Antigen bei den isolierten E. coli-Stämmen, welche eine Meningitis verursacht haben, und stellt die lediglich eine Sepsis auslösenden Stämme gegenüber, so ergibt sich folgendes Bild.

Von den 19 an Meningitis erkrankten Kindern hatten 16 (84%) das K1-Antigen, wogegen von den 23 Neugeborenen mit Sepsis 9 (39%) das Antigen in den Isolaten aufwiesen.

Der Anteil der K1-positiven Erreger bei Meningitis ist gegenüber dem bei Sepsis nach den χ^2 -Test signifikant erhöht ($p < 0,01$).

Von den 30 gesunden Kindern hatten 8 (27%) das K1-Antigen in ihren Stuhlkulturen. In Tabelle 4 a-c sind die Typisierungen der einzelnen Stämme wiedergegeben.

Tabelle 5 zeigt, welche O- und H-Antigene bei den E. coli-K1-Stämmen den verschiedenen Krankheitsformen zugeordnet werden könnten. Man sieht, daß bei den Meningitis-Kindern

vor allem O 18ac und O 83 (n=11) vorherrschten, wogegen bei den gesunden und Sepsis-Kindern O 1 (n=7) am häufigsten gefunden wurde.

Bei den H-Antigenen der Meningitis-Kinder sieht man ein deutliches Überwiegen von H 7 (n=9), während H- (n=8), also Stämme ohne Geisellantigen, bei den Sepsis-Kindern und Gesunden im Vordergrund steht.

Bei den sieben O 18 ac-Typisierungen der Menigitiskinder stammen drei von einer Epidemie, siehe Tabelle 4a, ebenso wie zwei der vier O 83-Antigene. Die H-Antigene wurden in diesen Fällen auf 3 x H 7 bzw. 2 x H ? typisiert.

Frühgeborene

24 der 42 Neugeborenen mit Coliinfektionen (Sepsis und Meningitis) waren Frühgeborene mit Geburtsgewichten zwischen 900 g und 2300 g (Mittelwert 1680 g).

Teilt man weiter unter, so ergibt sich Folgendes:

	Frühgeborene	Normalgeborene
Meningitis mit K1	6	10
ohne K1	1	2
Sepsis mit K1	5	4
ohne K1	12	2
Gesamt	24	18

Chirurgische Infektionen

Bei 9 Kindern gingen der Infektion chirurgische Eingriffe voraus. Dabei waren betroffen:

Sepsis mit K1:	4 Kinder (Megacolon congenitum 2x, Analatresie, Omphalocele)
ohne K1:	4 Kinder (Meningomyelocele 2x, Dünndarmatresie, Megacolon congenitum)
Meningitis mit K1:	keines
ohne K1:	1 Kind (Megacolon congenitum)

6 Kinder wurden mit vorzeitigem Blasensprung (36 h zuvor) geboren.

Letalität

Von den 16 Kindern, welche eine E. coli-K1-Meningitis entwickelt hatten, starben 8 im Alter von 9-14 Tagen. Die Todesursachen waren in 5 Fällen zentrales Versagen, in 3 Fällen Herz- und Kreislaufversagen.

Eines der 3 Kinder mit Meningitis ohne K1-Antigen starb im Alter von 48 Tagen. Hier wurden erst postmortal E. coli in

den Meningen und Herzblut nachgewiesen. Als Todesursache kann hier die Sepsis angegeben werden.

Von den 9 Neugeborenen, die eine E. coli-K1-Sepsis ohne Meningitis hatten, starben 3 am 4. -6. Lebenstag. 2 hiervon waren operative Fälle (Megacolon congenitum und Anal-atresie), bei einem bestand Rh-Inkompatibilität. Bei 2 der Fälle konnte eine Mischinfektion mit E. coli und Pseudomonas aeruginosa nachgewiesen werden. Todesursachen waren Schockreaktion, Herz- Kreislaufversagen und Sepsis.

10 der 14 Kinder mit Sepsis ohne K1-Antigen starben im Alter von 1-74 Tagen. Hiervon waren die bereits oben erwähnten 4 operativen Fälle betroffen. Todesursachen waren 3x zentrales Versagen und pulmonale Veränderungen. Alle anderen 6 Todesfälle waren Frühgeburten, die Ursachen sind Herz-Kreislaufversagen 2x, zentrales Versagen 3x und Unreife der inneren Organe.

Bei 3 dieser Kinder waren jedoch im Zeitraum von 4-7 Wochen vor dem Exitus letalis keine E. coli-Bakterien mehr nachweisbar. Die Infektion war deshalb nicht als unmittelbare Todesursache anzusehen: Sie sind daher nicht in Tabelle 6 aufgeführt. Drei der 8 Coli-K1-Meningitis-Kinder, die starben, waren termingerecht geboren, die anderen waren Frühge-

borene (28. -35. Schwangerschaftswoche) mit niederem Geburtsgewicht (1600 - 1980 g). Bei den überlebenden 8 K1-Meningitis-Kindern fand sich nur 1 Patient, welcher in der 28. Schwangerschaftswoche geboren wurde, die anderen Kinder waren Normalgeborene.

Ganz besonders beachtenswert ist die Feststellung, daß E. coli-K1-Keime eine Tendenz zu zeigen scheinen, epidemisch aufzutreten. So konnte während dieser Studie auf der Neugeborenen-Station in Regensburg eine dreimalige Infektion mit dem identischen Serotyp beobachtet werden, bei der 3 Säuglinge im Zeitraum von zwei Wochen an Meningitis erkrankt sind. Alle hatten das Antigenmuster O 18 ac:K1:H7.

Auch auf der Neugeborenen-Intensivpflegestation der Universitätskinderklinik München traten innerhalb zwei Wochen zwei Fälle von Coli-Meningitis auf, bei denen es sich auch um identische Serotypen handelte, nämlich den relativ seltenen Typ O 83:K1:H? .

Bei denjenigen Patienten mit Mehrfachisolierungen, also Blut und Liquor bzw. in einem Fall Urin und Liquor, handelte es sich stets um den jeweils gleichen Serotyp.

Nach Abschluß unserer Studien trat ein weiterer Fall auf, bei dem wir aus Blut, Liquor und Pusteleiter 3 E. coli-

Stämme vom Typ O 83:K1:H- isolieren konnten.

Tabelle 7 und 8 zeigen die Resistenzbestimmungen der isolierten Stämme. Es konnte kein Unterschied in der Empfindlichkeit zwischen E. coli-K1-Stämmen und Stämmen ohne K1 festgestellt werden, wodurch sich also keine therapeutischen Schwierigkeiten ergeben.

Es fanden sich jedoch 3 resistente Stämme. Es waren dies Nr. 14 (O sp. aggl.:K1:H7), Nr. 18 (O 75:K1:H7) und Nr. 27 (O 18 ac:H-), vergleiche Tabelle 7 und 8.

Im ersten Fall handelte es sich um eine Frühgeburt, bei der am 9. Tage nach Geburt E. coli im Liquor nachgewiesen wurden und die zwei Tage später verstarb. Der zweite Fall war ein reifes Neugeborenes, bei dem am 5. Tage E. coli im Liquor wuchsen. Weitere 5 Tage später waren sämtliche Kulturen negativ. Beim dritten Säugling, ebenfalls ein Frühgeborenes, konnten zwei Tage nach einer Operation wegen Dünndarmatresie E. coli im Blut gefunden werden. Zwei Tage später waren die Befunde wieder negativ.

Diskussion

Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem *Escherichia coli*-K1-Antigen und der Neugeborenenmeningitis ist als sicher zu betrachten. Das heißt, wenn ein Neugeborenes einen K1-positiven Coli-Stamm erwirbt, ist das Risiko einer Infektion im besonderen einer Meningitis erhöht. Bei unseren Untersuchungen war das K1-Antigen in 84% der eine Meningitis verursachenden *E. coli*-Stämme vorhanden. Diese Ergebnisse decken sich mit publizierten Untersuchungen in den USA (19, 27, 32, 33), bei denen in 71%, 77% und 84% der Meningitis-Fälle das K1-Antigen nachgewiesen wurde.

Diese Dominanz konnte bei Sepsis-Erkrankungen nicht beobachtet werden, wo nur 39% der Kulturen K1-positiv waren, sowie bei der Vergleichsgruppe, die das K1-Antigen in nur 27% besaß. Der Anteil der K1-positiven Meningitiserreger war signifikant erhöht.

Andere Autoren erzielten ähnliche Ergebnisse (19, 32, 33). Die Erklärung für dieses Auftreten zeigt sich dadurch, daß das *E. coli*-K1-Polysaccharid nur eines von etwa 100 bekannten K-Antigenen ist. Die Entdeckung dieses offensichtlichen "Virulenz-Faktors" (2) wirft einige Fragen auf.

Robbins et al. (32) zeigten, daß das *E. coli* K1-Antigen immunochemisch mit dem Meningokokken Gruppe B-polysaccharid identisch ist. Da dieses Antigen verantwortlich gemacht wird

für die Fähigkeit dieser Organismen, in den Liquor einzudringen, erscheint es möglich, daß es diese Eigenschaft auch *E. coli* verleiht. Auch für *Haemophilus influenzae* Typ b, Pneumokokken polysaccharide und Streptokokken wird berichtet, daß sie eine gemeinsame Antigendeterminante mit bestimmten *E. coli* besitzen (2, 15.).

Seit längerer Zeit ist ja bekannt, daß bei schweren Harnwegsinfektionen K-Antigene signifikant häufiger zu finden sind als im Stuhl gesunder Patienten, ganz besonders bei Nierenbeteiligung (9, 16, 24). Das K1 ist das am häufigsten gefundene Kapselantigen bei Harnwegsinfektionen der Kinder (16). K1-positive Stämme scheinen sich also durch eine besondere Virulenz auszuzeichnen.

Eine direkte Beziehung zwischen K1-Antigen und Meningitis zeigt sich durch die Beobachtung, daß nur ca. 40% der Sepsiserreger ohne Meningitis K1-Stämme sind. Dies kann dadurch erklärt werden, daß K1-Stämme ein höheres Eindringungsvermögen besitzen, länger und in höheren Konzentrationen im Kreislauf bestehen und sich schließlich in den Meningen festsetzen können (35). Das Ausbreitungsvermögen von K1-Organismen scheint weiter dadurch begünstigt zu werden,

weil das K1-Polysaccharid ein schwaches Immunogen ist. Kaijser et al. (17) konnten bei Schulkindern mit E. coli-Pyelonephritis keine K1-Antikörper nachweisen, obwohl diese Patienten gegen die somatischen O-Antigene Antikörper gebildet hatten. Weiterhin wird berichtet (14, 8), daß K-Antigene die Empfindlichkeit der E. coli für Komplement beeinflussen.

Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, welche O- und H-Antigene mit den K1-Polysacchariden verbunden waren. Wie bei anderen Autoren (19, 32, 33, 35) war auffallenderweise O 18 ac das am häufigsten gefundene somatische Antigen. Hinzu kommen noch, daß dieses O-Antigen ausschließlich bei den Meningitiserregern vorkam und bei den Sepsiserregern nicht vertreten war. O 18 ac und O 83 machen zwei Drittel der gefundenen O-Antigene bei Meningitiserregern aus. Ebenso war bei Ihnen das H7-Geiselaantigen weitaus häufiger zu finden als bei den anderen K1-Stämmen. In einer Studie von Sarff (33) waren die somatischen Antigene O 18 und O 7 häufiger bei Liquorkulturen als bei Stuhlkulturen gesunder Personen.

Es kann also nicht ganz ausgeschlossen werden, daß auch

die somatischen und die Geisellantigene in der Pathogenität der *E. coli*-Bakterien eine gewisse Rolle spielen, zumal, wie berichtet wird, die Anzahl der bei Meningitis vorkommenden O-Antigene begrenzt ist (19).

Über 50% der von uns untersuchten Kinder mit schweren *E. coli*infektionen waren Frühgeborene. Die schlechte Abwehrsituation in der sich Neugeborene und ganz besonders Frühgeborene aufgrund der Unreife befinden, kann unter anderem durch den Mangel an γ -M-Globulinen, die einen Großteil der gegen gramnegative Erreger gerichteten Antikörper enthalten, erklärt werden. Diese Antikörper werden nicht diaplacentar auf den Fet übertragen (20, 31).

Unklar ist allerdings, wieso manche Neugeborene, die eine *E. coli* K1-Infektion haben, nicht an einer Meningitis erkranken. Bei den uns vorliegenden 9 Fällen, wo sich trotz K1-Antigen in den Blutkulturen keine Meningitis nachweisen ließ, sind 3 bereits am 4. - 6. Tag post partum gestorben. Zwei hiervon waren operative Fälle, einer eine Frühgeburt mit einer zusätzlichen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. Es ist daher möglich, daß die Säuglinge starben, bevor sich eine

Meningitis ausbilden konnte. Unter den 6 Überlebenden waren zwei chirurgische Fälle (möglicher Infektionsweg). Bei den restlichen 4 entwickelte sich ohne nachweisbaren Primärherd eine E. coli-Sepsis.

Woher kommen nun die E. coli-Bakterien. Sarff und McCracken (33) untersuchten 97 Mütter und deren Kinder. Zwei Drittel der Kinder, bei deren Mütter in Stuhlkulturen das E. coli-K1-Antigen nachgewiesen wurde, hatten ebenfalls das K1. Im Gegensatz dazu besaßen nur 11% der Kinder K1-Organismen, deren Mütter K1-negative E. coli hatten. Von 20 untersuchten Personen des Pflegepersonals mit K1 hatten 13 den gleichen Serotyp wie die Kinder, die von ihnen betreut wurden. Die meisten Säuglinge, die während der ersten Lebensmonate eine E. coli K1-Infektion durchmachen, erhalten den Erreger von ihrer Mutter (33, 35). Bei nahezu 70% der Kinder mit Meningitis konnte dies gezeigt werden (33).

Eine Erkenntnis der letzten Jahre ist die Bedeutung der Kolostral- und Milchantikörper für den Infektionsschutz des Säuglings. Als wichtigstes infektionsverhütendes Prinzip der Muttermilch wird heute ihr Gehalt an spezifischen Immun-

globulinen mit Antikörperaktivität gegen verschiedene Mikroorganismen, insbesondere E. coli-Bakterien, angesehen (10). Sarff wies auf, daß die E. coli-K1-Stämme, die wie gezeigt, für die Entstehung der Neugeborenen-Meningitis als verantwortlich anzusehen sind, bei nicht gestillten Kindern signifikant häufiger vorkamen (33). Ørskov und Sørensen fanden, daß beim Brustkind die Coliflora homogener ist, d. h. es kommen weniger Serogruppen vor (30). Außerdem zeigte sich, daß Säuglinge mit Neugeboreneninfektionen bedeutend weniger Muttermilch konsumiert hatten als eine Vergleichsgruppe (36). Carlsson et al. (4, 11) konnten nachweisen, daß in der Frauenmilch spezifische Antikörper gegen E. coli O-Antigene vorkommen, und zwar nicht nur solche gegen den im mütterlichen Darm vorherrschenden Stamm, sondern gegen ein weites Spektrum von O-Antigenen. Dies alles zeigt doch, daß die Ernährung an der Brust auch in unserer Zeit nicht nur vom ernährungsphysiologischen Standpunkt aus, sondern ganz besonders hinsichtlich der Infektionsverhütung, die optimale Nahrung in der ersten Lebenszeit darstellt (3).

Wie auch bei anderen Autoren (32, 35) konnten keine Unterschiede beobachtet werden in der antibiotischen Empfindlich-

keit zwischen K1-positiven und K1-negativen Stämmen. Robbins und McCracken (32) zeigten in einem Mäuseversuch, daß gereinigte Meningokokken-Gruppe-B-Antikörper Mäusen einen Schutz verlieh, gegen eine E. coli-K1-Infektion, welche für die Tiere normalerweise tödlich gewesen wäre. Derselbe Schutzeffekt äußerte sich jedoch nicht, wenn die Mäuse mit K1-negativen E. coli-Stämmen infiziert wurden. Insofern ist eine zusätzliche Therapie mit Hyperimmunseren, wie sie bereits früher vorgeschlagen wurde (22, 23) oder eine Austauschtransfusion durchaus denkbar.

Der Ausgang einer Meningitis hängt direkt mit der Konzentration sowie mit der Anwesenheitsdauer des K1-Antigens in der Cerebrospinalflüssigkeit zusammen. McCracken und Sarff (25) berichten, daß die Konzentration und die Verweildauer des K1-Antigens dafür verantwortlich sind, wie die Krankheit verläuft. So war bei neurologisch abnormen Kindern die Zeitspanne, in welcher angelegte Kulturen positiv wurden, deutlich größer als bei normalen Patienten. Im weiteren weisen sie darauf hin, daß auch für H. influenzae, Streptococcus pneumoniae und Neisseria meningitidis direkte Beziehungen zwischen Konzentration der Kapselpolysaccharide in Körperflüssigkeiten und klinischem Verlauf bestehen.

Dies bedeutet, daß die Diagnose zu einem möglichst frühen Zeitpunkt gestellt werden muß, um durch sofortige spezifische Therapie neurologische Spätschäden nach Möglichkeit zu verhindern. Deshalb sollte die Diagnose einer Neugeboreneninfektion bei fast jedem kranken Kind in Betracht gezogen werden. Nach Gotoff (13) sind in etwa 1/3 der Fälle mit Neugeborenen-sepsis die Meningen mitbetroffen.

Zu einer prompten Diagnosestellung könnte die Counter-immunoelectrophorese (CIE) herangezogen werden. Mit ihr kann innerhalb einer Stunde das *E. coli*-K1 in Körperflüssigkeiten entdeckt werden (28). Ebenso kann ein positiver Limulus-Test des Liquors die Diagnose einer gramnegativen Meningitis bestätigen (28). Ein falscher positiver Test könnte bei der CIE durch die kreuzreagierenden Antigene auftreten, wie sie bei bestimmten *E. coli*-Stämmen und *Haemophilus influenzae* type b oder *N. meningitidis* Gruppe B gefunden wurden (28). Coonrod und Rytel (5) beobachteten bei ihren Untersuchungen der bakteriellen Meningitis mit CIE keine Kreuzreaktionen.

Im Laufe unserer Studie erkrankten im Zeitraum von 2 Wochen 3 Säuglinge an Meningitis mit gleichen E. coli-Stämmen. Ebenso wurden bei 2 weiteren Patienten innerhalb von 10 Tagen, die serologisch gleichen Stämme aus dem Liquor isoliert. Da alle diese Kinder bis auf eines (Frühgeburt) normale Neugeborene ohne chirurgische Eingriffe, perinatale Abnormitäten oder sonstige Mißbildungen waren, muß gesagt werden, daß E. coli-K1-Organismen aufgrund ihrer Tendenz zu epidemischem Auftreten, als äußerst gefährlich anzusehen sind. Aus dieser Erkenntnis sind folgende Konsequenzen zu ziehen:

1. Bei jeder E. coli-Infektion sollte eine K1-Typisierung durchgeführt werden.
2. Um eine eventuelle Übertragung von Erregern zu vermeiden, sollten Neugeborene mit E. coli-Infektionen zumindest bis zur Bestimmung des Serotyps isoliert werden.

Entscheidend ist jedoch das rechtzeitige Erkennen der Krankheit, da bei klinisch manifester Meningitis die Letalität sowie die Defektheilungsquote trotz Fortschritten in der antimikrobiellen Therapie nach wie vor äußerst hoch ist. Be-

sonders gefährdet sind hierbei Frühgeborene und Kinder mit abnormen perinatalen Gegebenheiten, bei denen die Sterblichkeit nach früheren Berichten am größten ist (29).

Auch in unserer Untersuchung betrug die Letalität der Meningitis-Kinder knapp 50%. In den meisten Berichten (34) sind Werte zwischen 60% und 74% angegeben. Defektheilungen sind in 31% bis 56% der Überlebenden anzunehmen (34). Hierbei sind zu nennen: Beeinträchtigung der Gestaltwahrnehmung, der Gedächtnisleistung und des Konzentrationsvermögens (21), jedoch kommen auch ernstere Restschäden wie Hydrocephalus, Anfallsleiden und geistige Retardierung vor (34).

Deshalb scheint besonders bei Kindern mit erhöhtem Risiko z. B. Kinder infizierter Mütter oder bei vorzeitigem Blasensprung, eine sofortige ausführliche Diagnostik notwendig. Im besonderen müssen hier die bakteriologischen Untersuchungen wie Blut- und Liquorkultur, Harn- und Fruchtwasserkultur in Betracht gezogen werden.

Bis jetzt ist dennoch unklar, warum manche Neugeborenen infiziert werden, während andere mit gleichem Risiko verschont bleiben. Wahrscheinlich beeinflussen hier verschiedene Faktoren in verschiedener Art und Weise, alleine oder

kombiniert diese Erkrankungen (31). So sind noch viele Fragen in diesem Zusammenhang zu klären, wie z. B. die Rolle der O- und H-Antigene in der Pathogenese der schweren Neugeboreneninfektionen, welche heute noch ein großes therapeutisches Problem für den Kliniker darstellt.

Zusammenfassung

Escherichia coli macht mit 40 - 60% den größten Anteil der schweren Neugeboreneninfektionen aus. Trotz der heute zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika stellen die E. coli-Sepsis und -Meningitis immer noch ein großes therapeutisches Problem dar.

Bis 1974 war ein Zusammenhang der K1-Antigene mit der Entstehung der E. coli-Meningitis nicht bekannt. Erst Robbins et al. (32) berichteten, daß das K1-Antigen, das mit dem Meningokokken-Kapselpolysaccharid identisch ist, in 84% der Stämme vorhanden war, die aus Liquorkulturen von Neugeborenen mit Meningitis stammten.

In unserer Studie, die sich von November 1971 bis August 1977 erstreckte und 42 Fälle erfaßte, konnte gezeigt werden, daß Meningitiskinder das K1-Antigen in 16 von 19, Sepsiskinder in 9 von 23 und eine Vergleichsgruppe im Stuhl in 8 von 30 Fällen besaßen. Bei den K1-Stämmen der Meningitiden fanden sich 7 verschiedene O-Antigene und 5 H-Antigene. Das Vorherrschen von K1-Antigen bei der Neugeborenenmeningitis läßt den Schluß zu, daß dieses Polysaccharid in einem direkten Zusammenhang mit der Penetrationsfähigkeit der Erreger in den Liquorraum steht. Während dieser

Studie traten im Zeitraum von zwei Wochen 3 Fälle von E. coli-Meningitis auf einer Neugeborenenstation auf.

Bei allen handelte es sich um den gleichen Serotyp. Später konnten nochmals 2 E. coli-Meningitiden mit dem gleichen Serotyp innerhalb von 10 Tagen nachgewiesen werden. Es muß deshalb vermutet werden, daß E. coli-K1-Stämme dazu tendieren, epidemisch aufzutreten.

Dies bedeutet, daß bei jeder E. coli-Infektion im Neugeborenenalter eine K1-Typisierung durchgeführt werden sollte und die Kinder, um eine Ansteckung zu vermeiden, zumindest bis zur Bestimmung des Serotyps isoliert werden sollten.

Tabelle 1: Keimspektrum der Neugeborenenmeningitis
nach Fosson und Fine

Fosson (1968) : Fallzahl 478	
E. coli	48%
Streptococcus	9,6%
Pneumococcus	5,6%
Staphylococcus	5,4%
Proteus	3,9%
Pseudomonas	3,1%
Klebsiella-aerob.	2,7%
Salmonella	1,7%
Listeria	1,4%
andere	18,6%

Tabelle 2: Keimspektrum der Neugeborenenmeningitis
nach Robbins et al.

Robbins (1974) : Fallzahl 133	
E. coli	38%
β-hämol. Streptoc. Gr. B	31%
Listeria	5%
eine oder mehrere von 16 verschiedenen Erregern	26%

Tabelle 3: Herkunft des Untersuchungsmaterials

Kulturen	Anzahl
Blut	36
Liquor	13
Urin	1
Stuhl	27
sonstige	3 ⁺
Gesamt	80

⁺ 1x Nase, 1x Ohr, 1x Nabelkatheter

Tabelle 4a: Aufstellung der gefundenen Serotypen bei Meningitis

Meningitis : 19 Fälle					
K1-positiv: 16 Fälle			K1-negativ: 3 Fälle		
Datum	Serotyp	Quelle	Datum	Serotyp	Quelle
25. 11. 71	06:K1:H31	P*	9. 11. 72	018ac-H-	P
7. 6. 72	083:K1:H too weak	P	6. 1. 74	073:H18	CH
26. 7. 74	018ac:K1-H7	P	29. 1. 75	017:H-	P
27. 12. 74	018ac, 023:K1:H	P			
25. 10. 74	018ac:K1:H7	R			
6. 11. 74	018ac:K1:H7	R			
7. 11. 74	018ac:K1:H7	R			
28. 2. 75	01:K1:H-	P			
3. 7. 75	sp. aggl.: K1:H7	P			
20. 7. 75	083:K1:H7	P			
21. 10. 75	018ac:K1:H7	P			
25. 11. 75	018ac:K1:H7	P			
7. 1. 76	075:K1:H7	P			
26. 6. 76	sp. aggl.: K1:H-	P			
22. 3. 77	083:K1:H?	P			
6. 4. 77	083:K1:H?	P			

*P = Pädiatrische Abteilung der Universitätskinderklinik
 CH=Chirurgische Abteilung der Universitätskinderklinik
 R = Städtische Kinderklinik Regensburg

Tabelle 4b: Aufstellung der gefundenen Serotypen bei Sepsis

Sepsis : 23 Fälle					
K1-positiv: 9 Fälle			K1-negativ: 14 Fälle		
Datum	Serotyp	Quelle	Datum	Serotyp	Quelle
17. 9. 72	01:K1:H7	P	6. 4. 72	06:H1	P
6. 12. 72	083:K1:H too weak	CH	16. 10. 72	018ac:H-	CH
29. 1. 73	07:K1:H-	CH	27. 9. 72	023:H15	CH
15. 4. 73	01:K1:H-	P	19. 9. 72	01:H?	P
17. 7. 73	02:K1:H1	CH	18. 12. 72	06:H1	P
10. 8. 76	01:K1:H1	CH	17. 5. 73	044, 073:H?	P
25. 5. 77	02:K1:H4	L	30. 5. 73	022:H1	P
29. 7. 77	07:K1:H-	L	4. 2. 73	06:H16	CH
5. 8. 77	083:K1:H-	P	12. 3. 75	02:H1	P
			24. 7. 75	02:H-	CH
			1. 8. 75	02:H-	P
			1. 9. 75	018:H-	P
			15. 5. 76	093:H-	P
			12. 8. 76	018:H-	P

Tabelle 4c: Aufstellung der gefundenen Serotypen bei der Vergleichsgruppe

Vergleichsgruppe : 30 Typisierungen			
K1-positiv: 8 Fälle		K1-negativ: 22 Fälle	
Datum	Serotyp	Datum	Serotyp
13. 11. 75	01:K1:H-	1. 11. 75	not 01-0163:H-
17. 11. 75	01:K1:H-	5. 11. 75	not 01-0163:H-
19. 11. 75	01:K1:H-	11. 11. 75	075:H5
20. 12. 75	01:K1:weakly motile	10. 11. 75	0101:H9
22. 1. 76	083:K1:H33	10. 11. 75	075:H5
1. 3. 76	055:K1:H-	14. 11. 75	075:H5
21. 3. 76	055:K1:H-	1. 12. 75	0102:H53
13. 11. 76	018ac:K1:H7	24. 12. 75	not 01-0163:H30
		10. 1. 76	018ac:H-
		12. 1. 76	(01):H5, H20
		20. 1. 76	08, 060:H-
		22. 1. 76	08, 060:H-
		26. 1. 76	(01):H5
		28. 1. 76	09:H-
		30. 1. 76	04:H-
		2. 2. 76	029:H10
		4. 2. 76	sp. aggl. :H4
		3. 2. 76	0102:H6
		10. 2. 76	02:H-
		24. 2. 76	013,018:H52
		9. 3. 76	01:H-
		15. 3. 76	075:H5

Tabelle 5: Aufstellung der 0- und H-Antigene, welche bei den E. coli-K1-Stämmen gefunden wurden.

0- und H-Antigene	Meningitis	Sepsis	Gesunde
0 18ac	7	-	1
0 83	4	2	1
sp. aggl.	2	-	-
0 1	1	3	4
0 6	1	-	-
0 23	1	-	-
0 73	1	-	-
0 2	-	2	-
0 55	-	-	2
0 7	-	2	-
Gesamt	17 ⁺	9	8
H 7	9	1	1
H --	2	4	4
H ?	3	-	-
H too weak	1	1	1
H 1	-	2	1
H 31	1	-	-
H 33	-	-	1
H 4	-	1	-
Gesamt	16	9	8

+ Ein Stamm war auf 0 18ac, 0 23:K1:H7 typisiert worden.

Tabelle 6: Letalität bei den verschiedenen Erkrankungen
mit Berücksichtigung der Frühgeborenen
(in Klammern)

Diagnose	Anzahl	Gestorbene	Überlebende
Meningitis mit K1	16	8 (5)	8 (1)
" ohne K1	3	1 (1)	2 (-)
Sepsis mit K1	9	3 (3)	6 (2)
" ohne K1	14	7 (5)	7 (7)
Gesamt	42	19 (14)	23 (10)

Tabelle 7: Antibiogramm (Plättchentest) der einzelnen Stämme

E = empfindlich

R = resistent

		Ampicillin		Carbencillin		Cephalotin		Tetracylin		Chloramphenicol		Colistin	
Fall		E	R	E	R	E	R	E	R	E	R	E	R
K1 - Stämme	1	x		x		x		x		x		x	
	2	x		x		x		x		x		x	
	3	x		x		x		x		x		x	
	4	x		x		x		x		x		x	
	5	x		x		x		x		x		x	
	6	x		x		x		x		x		x	
	7	x		x		x		x		x		x	
	8	x		x		x		x		x		x	
	9	x		x		x			x	x		x	
	10	x		x		x		x		x		x	
	11	x		x		x		x		x		x	
	12		x	x		x		x		x		x	
	13	x		x		x		x		x		x	
	14		x		x	x			x		x	x	
	15	x		x		x		x		x		x	
	16	x		x		x		x		x		x	
	17	x		x		x		x		x		x	
	18		x		x	x			x		x	x	
	19	x		x		x		x		x		x	
	20		x	x		x		x		x		x	
	21	x		x		x		x		x		x	
	22	x		x		x		x		x		x	
	23	x		x		x		x		x		x	
	24	x		x		x		x		x		x	
	25	x		x		x		x		x		x	

Fortsetzung Tabelle 7: K1-negative Stämme

	Ampicillin		Carbenicillin		Cephalotin		Tetracyclin		Chloramphenicol		Colistin	
Fall	E	R	E	R	E	R	E	R	E	R	E	R
26		x	x			x	x		x		x	
27	x		x		x		x		x		x	
28	x		x			x	x		x		x	
29	x		x		x		x		x		x	
30	x		x		x			x	x		x	
31	x		x		x		x		x		x	
32	x		x		x		x		x		x	
33	x			x	x		x		x		x	
34	x		x		x		x		x		x	
35		x	x		x		x		x		x	
36		x	x			x		x	x		x	
37	x		x		x		x		x		x	
38		x		x	x		x			x	x	
39	x		x		x		x		x		x	
40		x	x		x		x		x		x	
41		x	x		x		x		x		x	
42		x	x		x		x		x		x	

Tabelle 8: Minimale Hemmkonzentrationen der Aminoglycoside
in μ /ml
K1-positive Stämme

Fall	Amikacin	Gentamycin	Sisomycin	Tobramycin
1	1,562	0,781	3,125	3,125
2	0,585	0,292	0,39	0,39
3	0,585	0,39	0,781	0,781
4	0,781	0,39	0,781	0,39
5	0,585	0,292	0,781	0,39
6	0,292	0,292	0,292	0,39
7	0,781	0,39	0,781	0,585
8	2,343	1,171	0,39	0,585
9	-	-	-	-
10	-	-	-	-
11	-	-	-	-
12	-	-	-	-
13	3,121	0,781	0,781	1,171
14	1,5	16	4	8
15	3	0,75	1,5	2
16	3	1	1,5	1
17	3	1	1,5	1,5
18	3	12	8	12
19	-	-	-	-
20	-	-	-	-
21	1,5	1	1	1
22	1	1,5	1	1,5
23	3	1	0,75	0,75
24	-	-	-	-
25	-	-	-	-

Fortsetzung Tabelle 8: K1-negative Stämme

Fall	Amikacin	Gentamycin	Sisomycin	Tobramycin
26	1,562	0,585	1,562	1,171
27	0,781	12,5	10,75	25
28	1,171	0,585	0,781	0,389
29	1,171	6,25	4,687	12,5
30	0,781	0,39	0,781	0,585
31	1,562	0,781	1,171	1,171
32	0,39	0,39	0,39	0,781
33	0,781	0,292	0,585	0,585
34	0,585	0,292	0,585	0,585
35	-	-	-	-
36	1,562	0,39	0,781	0,781
37	4	8	2	2
38	2	1	0,75	2
39	2	1	1	2
40	-	-	-	-
41	1,5	0,75	0,75	1,5
42	1,562	0,585	0,781	1,171

Literaturverzeichnis:

- 1 Baker C. J., Barret F. F., Gorden R. C. :
Suppurative meningitis due to Streptococci
of Lancefield group B: A study of 33 infants
J. Pediat. 82: 724 (1973)
- 2 Bradshaw M. W., Schneerson R., Parke J. G.,
Robbins J. B. : Bacterial Antigens crossreactive
with the capsular polysaccharid of Haemophilus
influenzae Type B: Lancet I: 1095 (1971)
- 3 Braun O. H. : Über die infektiionsverhütende Wirkung
der Muttermilch und deren möglichen Ursachen
Klin. Pädiat.:188: 297 (1976)
- 4 Carlsson B., Gothefors L., Ahlstedt S., Hanson L. A.
Winberg J. : Studies of E. coli O-antigen specific
antibodies in human milk, maternal serum and cord
blood: Act. Pediat. Scand. 65: 261 (1976)
- 5 Coonrod J. D., Rytel M. W. : Determination of etiology
of bacterial meningitis by CIE: Lancet I: 1154 (1972)
- 6 Feigin R. D., Dodge P. R. ; Bacterial meningitis: Newer
concepts of pathophysiology and neurologic sequelae:
The Pediatric Clinics of North America, Vol. 23,
Nr. 3, August 1976
- 7 Fosson A. R., Fine R. N. : Neonatal Meningitis:
Clin. Pediat. 7: 404 (1968)

- 8 Glynn A.A. : The sensivity to complement of strains of *E. coli* related to their K-antigens
Immun. 18: 331 (1970)
- 9 Glynn A.A., Brumfitt W., Howard C.J. : K-antigens of *E. coli* and renal involvement in urinary-tract infections: *Lancet* I: 514 (1971)
- 10 Gothefors L., Olling S., Winberg S. : Breastfeeding and biological properties of faecal *E. coli* strains
Act. Pediat. Scand. 64: 807 (1975)
- 11 Gothefors L., Carlsson B., Ahlstedt S., Hanson L. A. Winberg J. : Influence of maternal gut flora and colostral and cord serum antibodies on presence of *E. coli* in faeces of the newborn infant: *Act. Paediat. Scand.* 65: 225 (1976)
- 12 Gotoff S. P., Behrmann R. E. : Neonatal Septicemia:
J. Pediat. 76: 142 (1970)
- 13 Howard J. B., McCracken G. H. : The spectrum of Group B Streptococcal infections in infancy:
Am. J. Dis. Child. 128: 815 (1974)
- 14 Howard C. J., Glynn A. A. : The virulence for mice of strains of *E. coli* related to the effects of K antigens on their resistance to phagocytosis and killing by complement: *Immun.* 20: 767 (1971)
- 15 Ingram D. L., Anderson P., Smith D. H. : Countercurrent Immunelectrophoresis in diagnosis of systemic diseases caused by *H. influenzae* type b:
J. Pediat. 81: 1156 (1972)

- 16 Kaijser B. : Immunology of E. coli: K antigens and its relation to urinary-tract infections:
J. Inf. Dis. 127: 670 (1973)
- 17 Kaijser B., Jodal U., Hanson L.A. : Studies on antibody response and tolerance to E. coli K antigens in immunized rabbits and in children with urinary tract infections:
Int. Archs All. Appl. Immun. 44: 260 (1973)
- 18 Kauffmann F. : The Bacteriology of Enterobacteriaceae, Munksgaard Copenhagen 1966
- 19 Krugman S., Ward R., Katz S. : Infectious disease of children, Chapter 16 Sepsis in the newborn, 6th edition, page 194
The C.V. Mosby Comp., Saint Louis 1977
- 20 Marget W. : Zur Frage der Therapie und Prophylaxe schwerer Infektionen im Neugeborenenalter:
Dtsch. med. Wschr. 92: 1848 (1967)
- 21 Marget W. : Verlauf und Prognose der akuten bakteriellen Meningitis im Kindesalter: Mü. med. Wschr. 118: 1587 (1976)
- 22 Marget W. : Bakterielle Infektionen im Kindesalter Mü. med. Wschr. 111: 1 (1969)
- 23 Marget W. : Behandlungsrichtlinien der eitrigen Meningitis: Dtsch. med. Wschr. 90: 1960 (1965)
- 24 McCabe W.R., Carling P.C., Bruins S., Greely A. : The relation of k antigen to virulence of E. coli:
J. Inf. Dis. 131: 6 (1975)

- 25 McCracken G. H. , Sarff L. D. : Relation between *E. coli* K1 capsular polysaccharid antigen and clinical outcome in neonatal meningitis: *Lancet* II: 246 (1974)
- 26 McCracken G. H. , Feldman W. E. : Editorial Comment *J. Pediat.* 89: 203 (1976)
- 27 McCracken G. H. , Mize S. G. : A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gramnegative enteric meningitis of infancy: *J. Pediat.* 89: 66 (1976)
- 28 McCracken G. H. : Rapid identification of specific etiology in meningitis: *J. Pediat.* 88: 706 (1976)
- 29 McCracken G. H. , Shinefield H. R. : Changes in the pattern of neonatal septicemia and meningitis: *Am. J. Dis. Child.* 112: 33 (1966)
- 30 Ørskov F. , Biering-Sørensen K. : *E. coli* serogroups in breastfed and bottlefed infants: *Act. Path. Microb. Scand. Sect B* 83: 25 (1975)
- 31 Overall J. C. : Neonatal bacterial meningitis (Pre-disposary factors): *J. Pediat.* 76: 499 (1970)
- 32 Robbins J. B. , McCracken G. H. , Gotschlich E. C. , Ørskov F. , Ørskov I. : *E. coli* K1 capsular polysaccharid associated with neonatal meningitis: *New Engl. J. Med.* 290: 1216 (1974)
- 33 Sarff L. D. , McCracken G. H. : Epidemiology of *E. coli* K1 in healthy and diseased newborns: *Lancet* I: 1099 (1975)

- 34 Schaffer, Merkwitz: "Neonatal Meningitis" in
Neurologic Infections in Children (Bell W.,
McCornick W.) W. B. Saunders Company 1975

- 35 Schiffer M. S., Oliveira E., Glode M. P.,
McCracken G. H., Sarff L. M., Robbins J. B.:
A Review: Relation between invasiveness and the
K1 capsular polysaccharid of E. coli:
Pediat. Res. 10: 82 (1976)

- 36 Winberg J., Wessner G.: Does breast milk protect
against septicemia in the newborn? :
Lancet I: 1091 (1971)

Mein Dank gilt

Herrn Prof. Dr. Marget für die Überlassung des
Themas und Rat und Kritik während der Zusammen-
stellung der Arbeit.

Herrn Dr. Köpcke, Institut für Statistik und
Biomathematik der Universität München, für
statistische Beratung.

Lebenslauf

Ich, Manfred Kilb, wurde am 6. März 1951 als zweiter Sohn des Beamten Johann Kilb und seiner Ehefrau Johanna, geb. Riedele, in Oberhausen, Kreis Neu-Ulm geboren.

- | | |
|-------------|---|
| 1957 - 1961 | besuchte ich die Knabenvolksschule Neu-Ulm. |
| 1961 | trat ich in den Neusprachlichen Zweig . des Gymnasium Neu-Ulm über. |
| 1970 | legte ich hier die Reifeprüfung ab. |
| SS 1971 | nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München auf. |
| WS 1971/72 | legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. |
| SS 1974 | legte ich die ärztliche Vorprüfung ab. |
| WS 1977/78 | momentan lege ich die ärztliche Prüfung ab. |

München, im Februar 1978

